EFFICACITÉ BIOLOGIQUE RELATIVE DES PROTONS DE 3 GeV SUR LE RAT ET ÉTUDE DE LA RADIO-RESTAURATION PAR RAPPORT AUX γ DU COBALT 60

G. LEGEAY et J.L. GUENET*
Ph. TARDY-JOUBERT et H. de KERVILER**
(manuscrit reçu le 15 novembre 1968)

I. INTRODUCTION

Les effets biologiques des protons d'énergie inférieure à 730 MeV ont fait l'objet d'un certain nombre d'études. Nous avons, pour notre part, effectué deux expérimentations avec les protons de haute énergie. L'une, avec J. BAARLI [1], utilisait les protons de 592 MeV du synchro-cyclotron du CERN sur le rat, l'autre [2] était effectuée dans le faisceau extrait de protons de 3 GeV du Synchrotron Saturne.

Dans les deux cas, nous nous sommes attachés particulièrement à l'analyse de l'action des rayonnements secondaires nés des interactions nucléaires de ces particules de haute énergie.

Le but de la présente expérience est d'étudier le processus de restauration consécutif à une irradiation par les protons de 3 GeV sur le rat et de le comparer à celui qui suit une irradiation par les photons du cobalt 60 pris comme référence. Nous avons fait appel à la technique de la dose fractionnée qui consiste en une irradiation de conditionnement suivie, à un intervalle de temps variable, d'une irradiation révélatrice du dommage dû à la dose de conditionnement.

Ceci nous a permis d'établir l'E.B.R. des protons de 3 GeV sur le rat pour le test de létalité 50 % dans les conditions d'une exposition individuelle dans l'air.

II. CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

2.1. MATÉRIEL BIOLOGIQUE

Les animaux utilisés sont des rats de souche Wistar, lignée CF, provenant d'un élevage conventionnel.

Ils sont de sexe mâle, donc de radiosensibilité plus constante que les femelles: pour les mâles l'effet « cage » n'a aucune influence sur leur réponse aux rayonnements (HAHN [3]).

* Département de la Protection Sanitaire, B.P. n° 6, 92 - Fontenay-aux-Roses.

** Service de Protection contre les Radiations, Centre d'Etudes nucléaires de Saclay, B.P. n° 2, 91 - Gif-sur-Yvette.

Ils sont âgés de 3 mois au moment de l'irradiation de conditionnement donc dans la période du maximum de radiosensibilité [4].

Les lots expérimentaux sont constitués de façon à rendre les groupes homogènes en poids moyen selon une méthode décrite par ailleurs [1]. Les rats utilisés pour l'irradiation aux protons et aux photons du cobalt 60 de référence ainsi que les témoins, qui accompagnent les irradiés au cours des expérimentations, ont tous les mêmes caractéristiques et les mêmes conditions de vie.

Ils sont placés dans des cages spacieuses par groupe de 8, installées dans une animalerie climatisée où le renouvellement d'air est de 10 volumes par heure, la température de 22 ± 1 °C, le degré hygrométrique de 50 ± 5 %. Ils sont nourris avec un aliment conditionné de la firme U.A.R. et reçoivent un abreuvement « ad libitum » par biberon.

Aucune morbidité, ou mortalité des témoins ne fut observée au cours de l'expérimentation.

2.2. CARACTÉRISTIQUES DU FAISCEAU DE PROTONS ET MODE D'EXPOSITION

A la sortie de l'aimant d'éjection du Synchrotron Saturne le faisceau de protons de 3 GeV traverse un triplet de quadrupôles destiné à le focaliser et à former une image sur la cible externe située à quelques mètres dans un puissant aimant d'analyse. Pour obtenir une section de faisceau correcte pour l'expérimentation, il a suffi d'élargir celui-ci en modifiant convenablement les courants d'alimentation des quadrupôles.

L'emplacement choisi pour l'irradiation se situe à environ quatre mètres en arrière de la position normale de la cible, celle-ci étant bien entendu enlevée.

Pour déterminer avec la meilleure précision possible les dimensions du faisceau de protons et connaître la répartition de la fluence autour de son axe géométrique, il a été fait appel à deux procédés :

- l'utilisation d'émulsions radiographiques Kodak, type M, sur lesquelles un examen au densitomètre a permis de tracer des courbes isodoses relativement à la dose maximale;
- l'utilisation d'une mosaïque de petits carrés de 1 cm² de graphite nucléaire dans lesquels on mesure l'activité β du ¹¹C formé par la réaction ¹²C (p, pn) ¹¹C. L'activité étant proportionnelle à la fluence et par suite à la dose absorbée, on en déduit les courbes isodoses. Ce procédé nous a permis de vérifier la linéarité de la réponse des plaques M, tant que la dose absorbée en un point reste inférieure à une cinquantaine de rads. Par la suite seul le premier procédé a été utilisé de façon courante et systématique pour étudier le faisceau.

Il était nécessaire de réaliser une distribution homogène de la dose sur toute la face avant de la cage contenant l'animal à irradier, cette cage étant placée en long dans le faisceau. Pour cela on a cherché, en faisant varier les courants dans les quadrupôles de focalisation, à obtenir un faisceau comportant une zone de section au moins égale à la section de la cage, dans laquelle les isodoses présentaient l'allure de droites parallèles équidistantes. Ainsi sur la face avant la dose était constante suivant une direction et variait linéairement suivant la direction perpendiculaire.

La cage étant animée d'un mouvement lent de rotation autour de son axe (3 tours par minute), un calcul simple montre que la dose absorbée reçue dans ces conditions est la même en tous points de la face avant [5].

Les animaux étaient irradiés individuellement en long dans le faisceau; un dispositif de transfert utilisant un wagonnet se déplaçant sur des rails permettait la mise en place et le retrait de chaque animal sans nécessiter un arrêt de l'accélérateur. Seule la commande de l'éjection du faisceau était coupée au moment du changement d'animal.

2.3. DOSIMÉTRIE

Les mesures de dose absorbée ont été réalisées pendant les irradiations au moyen de deux chambres d'ionisation Baldwin de 0,6 cm³, la première ayant conservé sa paroi d'origine en tufnol, la seconde ayant reçu une paroi en mélange polyéthylène-fluorure de magnésium [6]. Dans les deux cas l'appareil de lecture était un Baldwin Ionex.

2.3.1. Réponse d'une chambre d'ionisation de petit volume placée dans un faisceau de protons de 3 GeV.

Considérons une chambre d'ionisation dont la paroi est suffisamment épaisse pour réaliser l'équilibre électronique pour les photons de la source utilisée pour l'étalonnage, sachant que l'équilibre électronique est réalisé dans l'air à l'extérieur de la chambre, et dont le volume sensible est suffisamment petit pour que l'on puisse admettre que la fluence des électrons secondaires, dans le volume sensible, est la même que dans la paroi.

Si la chambre d'ionisation a été étalonnée en exposition pour les photons d'une énergie donnée, la dose absorbée dans les tissus due aux protons de 3 GeV, pour une lecture L sur l'appareil de mesure sera :

$$D_{\text{rads}} = 0,869 \cdot L \cdot \left(\frac{\mu_{\text{paroi}}}{\mu_{\text{air}}} \right)_{\text{photons}} \cdot \left[\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{air}} \middle| \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{paroi électrons}} \right] \cdot \left[\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{tissu}} \middle| \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{air protons de 3 GeV}} \right] \cdot \left(\frac{W_p}{W_e} \right)_{\text{air}}.$$

Dans cette formule :

- 0,869 est la dose absorbée en rads dans l'air pour une exposition de 1 röntgen;
- μ_{paroi} et μ_{air} sont les coefficients d'absorption massique en énergie de la paroi et de l'air pour les photons de l'énergie considérée;
- $\left[\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{air}} \middle| \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{paroi } t} \right]$ est le rapport des transferts linéiques d'énergie par ionisation des électrons secondaires dans l'air et dans la paroi;
- $\left[\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{tissu}} \middle| \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{air } p} \right]$ est le rapport des T.L.E. par ionisation des protons de 3 GeV dans les tissus et dans l'air;
- W_p et W_e sont les énergies moyennes nécessaires respectivement à un proton de 3 GeV et à un électron pour créer une paire d'ions dans l'air.

L'influence de la paroi, avec les protons de 3 GeV, est négligée étant donné sa faible épaisseur.

Il est important de savoir dans quelle mesure la paroi de la chambre intervient lors de l'étalonnage avec les photons, donc de connaître les valeurs des produits du rapport des μ et du rapport des $\frac{dE}{dx}$ pour les énergies de photons utilisés pour les étalonnages.

2.3.2. Etalonnage des chambres d'ionisation avec les photons.

Les sources de photons utilisées sont une source de ^{60}Co ($\bar{E} = 1,25$ MeV) et une source de ^{137}Cs ($\bar{E} = 0,66$ MeV).

Nous avons calculé les valeurs des rapports $\frac{\mu_{\text{paroi}}}{\mu_{\text{air}}}$ et $\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{air}} \bigg/ \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{paroi}}$ pour les deux chambres, à partir de la composition de la paroi.

Pour la paroi de Tufnol, les constructeurs n'ayant pu nous indiquer ni la composition ni la référence, nous avons procédé à l'analyse du type de Tufnol qui paraissait être celui employé. Le dosage des éléments légers a seul été effectué et a donné les résultats suivants :

Echantillon de Tufnol	Densité	Composition pondérale élémentaire			
		carbone %	hydrogène %	oxygène %	autres éléments %
« Tufnol gold Punching grade »	1,305	60,7	7,5	31	0,8

Le constructeur donne cette paroi comme équivalente à l'air pour les photons; cette équivalence n'est en fait réalisée à 10 % près qu'entre 70 keV et 10 MeV, ainsi que l'a montré le calcul du rapport $\frac{\mu_{\text{paroi}}}{\mu_{\text{air}}}$ trouvé égal à 0,6 à 10 keV, 0,95 à 80 keV, et 1,07 à 1 MeV.

La composition de la paroi de polyéthylène-fluorure de magnésium est la suivante :

Paroi	Densité	Composition pondérale élémentaire			
		carbone %	hydrogène %	fluor %	magnésium % p
Constituants en poids %	g.cm ⁻³				
(CH ₂) _n : 71,3 F ₂ Mg : 28,7	1,14	61,1	10,2	17,5	11,2

Cette paroi est équivalente aux tissus pour les photons, le rapport $\frac{\mu_{\text{paroi}}}{\mu_{\text{tissu}}}$ étant égal à $1 \pm 0,03$ entre 10⁻² et 10 MeV [6] [7].

Le tableau ci-dessous résume les valeurs du rapport des μ pour des énergies de photons entre 0,5 MeV et 1,5 MeV, du rapport moyen des $\frac{dE}{dx}$ pour des électrons d'énergie comprise entre 0,1 et 1 MeV, et du produit intervenant dans l'égalité écrite ci-dessus, en 2.3.1.

Paroi	$\left(\frac{\mu_{\text{paroi}}}{\mu_{\text{air}}}\right)_{\text{photons}}$	$\left[\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{air}} / \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{paroi}}\right]_{\text{électrons}}$	$\frac{\mu_p}{\mu_a} \cdot \left(\frac{dE}{dx}\right)_a / \left(\frac{dE}{dx}\right)_p$
Tufnol	1,07	0,934	1
Polyéthylène-fluorure de magnésium	1,1	0,904	0,995

Ce produit étant pour les deux matériaux égal à 1, ceci signifie que la paroi n'intervient pas et que si l'équilibre électronique est réalisé dans l'air extérieur, l'ionisation dans le volume sensible est identique à celle dans l'air extérieur. Ceci permet, par conséquent, de faire les étalonnages sans avoir à réaliser l'équilibre électronique dans la paroi de la chambre, du moment qu'il l'est dans l'air extérieur. Précisément, l'épaisseur des parois étant faible, 52 mg/cm² pour celle en Tufnol, 60 mg/cm² pour celle en polyéthylène-fluorure de magnésium, il n'est pas nécessaire de disposer par dessus des capots réalisant l'équilibre électronique et l'approximation faite en négligeant la paroi pour la mesure de la dose absorbée due aux protons de haute énergie est parfaitement justifiée.

2.3.3. Etalonnage des chambres d'ionisation pour les protons de 3 GeV.

L'égalité écrite en 2.3.1. lorsque les chambres sont étalonnées en exposition, compte tenu des conclusions ci-dessus devient :

$$D_{\text{rads}} = 0,869 \cdot L \cdot \left[\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{tissu}} / \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{air}} \right]_{\text{protons de 3 GeV}} \cdot \left(\frac{W_p}{W_e} \right)_{\text{air}} \quad (1)$$

Si on étalonne les chambres d'ionisation en dose absorbée dans les tissus pour les photons, l'égalité devient :

$$D_{\text{rads}} = L' \cdot \left(\frac{\mu_{\text{air}}}{\mu_{\text{tissu}}} \right)_{\text{photons}} \cdot \left[\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{tissu}} / \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{air}} \right]_{\text{protons de 3 GeV}} \cdot \left(\frac{W_p}{W_e} \right)_{\text{air}} \quad (2)$$

où L' est la lecture qui est maintenant exprimée en rads dans les tissus pour les photons.

Les valeurs du transfert linéique d'énergie $\frac{dE}{dx}$ des protons de 3 GeV dans les tissus et dans l'air sont respectivement 2,009 MeV/g.cm⁻² [8] et 1,827 MeV/g.cm⁻² [9]. Leur rapport est égal à 1,1.

Pour les électrons dans l'air $W = 33,7$ eV/p.i. [10]. Aucune mesure de W_{air} n'a été faite pour les protons d'énergie de l'ordre du GeV. La seule mesure à haute énergie est celle faite à 340 MeV par BAKKER et SEGRÉ qui ont trouvé

$W_p = 33,3$ eV/p.i. [11]. La moyenne de plusieurs mesures effectuées à basse énergie entre 0,02 et 7 MeV [12], [13], [14] donne $W_p = 36,0 \pm 0,4$ eV/p.i. [15]. Cette dernière valeur peut être comparée à celle obtenue pour des particules α de basse énergie, soit 35 eV/p.i. [15]. Or à faible énergie les protons sont très ionisants, donc plus proches des particules α que des électrons et il semble normal d'obtenir, pour les α et les protons de basse énergie, des valeurs de W voisines. Tandis qu'à 3 GeV les protons étant au minimum d'ionisation, la valeur $W_p = 33,3$ eV/p.i. semble plus raisonnable. Nous l'avons donc adoptée.

L'égalité (1) ci-dessus devient donc :

$$D_{\text{rads}} = 0,945 \cdot L \quad (3)$$

L étant la lecture en röntgens.

L'égalité (2), compte tenu de la valeur du rapport $\left(\frac{\mu_{\text{air}}}{\mu_{\text{tissu}}}\right)$ pour les photons entre 0,5 et 1,5 MeV qui est 0,91, devient :

$$D_{\text{rads}} = 0,99 \cdot L' \quad (4)$$

L' étant la lecture en rads de photons dans le tissu.

L'égalité (4) découle immédiatement de l'égalité (3) puisque avec les photons, la paroi étant négligée, un röntgen correspond à 0,956 rad dans les tissus.

2.3.4. Comparaison avec les mesures par activation

Une vérification expérimentale des valeurs ci-dessus a été recherchée en mesurant simultanément la dose absorbée et la fluence de protons reçue par la chambre d'ionisation. La fluence a été calculée à partir de la mesure de l'activité β du ^{11}C formé par réaction $^{12}\text{C}(\text{p}, \text{pn})^{11}\text{C}$ dans des pastilles de 1 cm² de graphite nucléaire placées contre la paroi de la chambre indifféremment devant ou derrière. La moyenne de dix mesures portant chacune sur une fluence de l'ordre de 10^{10} p.cm⁻², compte tenu de la correspondance fluence-dose absorbée pour les protons de 3 GeV soit $3,11 \cdot 10^7$ p.cm⁻²/rad déduite de la valeur du T.L.E., a donné 0,935 rad et 0,975 rad pour 1 röntgen lu, respectivement pour la chambre à paroi de Tufnol et celle à paroi de polyéthylène-fluorure de magnésium, toutes deux étalonnées en exposition.

On admet donc qu'à 3 % près, à la lecture de une unité sur l'appareil de mesure, correspond une dose absorbée dans un échantillon mince de tissu pour les protons de 3 GeV égale à 0,95 rad, pour un étalonnage en exposition et 1 rad pour un étalonnage en dose absorbée dans les tissus pour les photons. Le terme « échantillon mince de tissu » signifie que seul le transfert d'énergie par ionisation des protons de 3 GeV est pris en considération et non celui dû à la cascade de particules secondaires produite dans la profondeur d'un matériau par ces protons.

Cette cascade provoque une augmentation de la dose absorbée dont l'importance relative varie avec les dimensions de l'organisme irradié et avec la forme du faisceau [5]. Afin de s'affranchir de ces paramètres dans la dosimétrie, nous avons mesuré la dose absorbée au centre d'un fantôme en Mix D de mêmes dimensions que les animaux à irradier et contenu de la même façon dans une cage cylindrique placée en long dans le faisceau. La chambre d'ionisation était placée à la profondeur de 10 cm et mesurait donc l'ionisation dans la cavité d'air créée

dans le fantôme. Les formules (1) et (2) écrites en 2.3.3. restent valables à ceci près qu'il faut introduire le rapport des T.L.E. dans les tissus et dans l'air non plus pour les seuls protons de 3 GeV mais pour l'ensemble du spectre de protons primaires et secondaires, ces derniers étant d'énergie plus faible que les premiers. Cependant aucune étude du spectre des protons n'a été faite dans un fantôme de dimensions identiques au nôtre (diamètre 5 cm). L'étude faite par L. SKLAVENITIS [16] porte sur un fantôme de diamètre 20 cm et a montré que le spectre des protons secondaires s'enrichit vers les énergies plus élevées quand la profondeur augmente. Ceci est dû au fait que l'équilibre est rapidement atteint pour les protons de quelques MeV dont le parcours dans les tissus est de l'ordre de 10 mg.cm⁻² $\left(\frac{1}{10} \text{ mm}\right)$ à 100 mg.cm⁻², tandis que pour les protons de plus haute énergie (> 100 MeV) le parcours est de l'ordre de 10 g.cm⁻² (10 cm de tissu). Par ailleurs sachant que d'une manière générale les particules secondaires de plus faible énergie sont émises à plus grand angle, on peut penser que dans un fantôme de petit diamètre, la diffusion de ces particules n'étant pas compensée par un apport aussi grand provenant de la matière située autour du point où se fait la mesure que dans le cas d'un fantôme de diamètre supérieur, l'enrichissement relatif en énergies plus élevées sera plus marqué. Ceci permet de conclure que l'erreur faite en utilisant la valeur du rapport des T.L.E. des protons de 3 GeV, alors que le rapport augmente quand l'énergie diminue (1,1 à 3 GeV, 1,14 à 100 MeV, et 1,18 à 2 MeV) [8], [9], n'est pas importante puisque l'augmentation de la dose absorbée à 10 cm de profondeur est voisine de 30 %. En effet, même en considérant que ces 30 % sont des protons de basse énergie et en prenant la valeur du rapport des T.L.E. à 2 MeV, on obtient un T.L.E. moyen de 1,12. L'erreur introduite est donc dans tous les cas inférieure à 2 %, et sûrement beaucoup plus faible.

La mesure effectuée dans le fantôme permettait d'étalonner une chambre d'ionisation identique placée devant la cage contenant d'abord le fantôme puis les animaux, à une distance suffisante de celle-ci (environ 5 cm) pour être soustraite à l'effet dû à la rétrodiffusion.

La dose absorbée indiquée est par suite celle au centre de l'animal; elle est supérieure d'environ 30 % à la dose dans un échantillon mince de tissu placé dans l'air au niveau de la face avant de la cage.

2.4. IRRADIATION DE RÉFÉRENCE AUX γ DU COBALT 60

Un irradiateur de 10 000 Ci est utilisé [16]. Il est constitué d'un anneau de sources cylindriques en position verticale qui sortent d'un château de plomb au moment de l'irradiation.

Les rats, mis dans des cages individuelles subissant une rotation de 3 tours par minute, sont placés sur une courbe isodose à 20 cm au-dessus d'une table. Ils reçoivent le flux de photons dans le sens transversal. L'irradiation obtenue est homogène.

L'intensité d'irradiation correspond à l'intensité moyenne résultant des impulsions données par l'accélérateur de protons.

FIG. 1. — Valeur de l'E.B.R. en F (t).

III. ANALYSE STATISTIQUE

Si l'exploitation des expériences biologiques est délicate du fait de la fluctuation des réponses observées, la faible importance des lots qui peuvent être irradiés auprès des grands accélérateurs la rend encore plus difficile.

Nous avons montré, dans une autre étude [1], que la méthode de transformation en probit rend en général correctement compte des phénomènes observés, puisque les doses « seuils » pour l'irradiation considérée sont pratiquement réparties normalement. Il suffit de porter en abscisse le logarithme de la dose absorbée plutôt que la dose elle-même. Dans ces conditions, la méthode permet de tirer le maximum d'information.

L'analyse statistique des données se trouve en outre sérieusement simplifiée lorsque les droites de régression traduisant la mortalité en fonction du logarithme de la dose sont parallèles après transformation en probit.

Nous avons étudié les droites de régression mortalité-dose de 5 en 5 jours pour les deux rayonnements. Pour chacune de ces dates, nous avons cherché à vérifier à la fois la linéarité (normalité) et le parallélisme (égalité des variances) soit par un test χ^2 , soit globalement par le test F de FISCHER SNEDECOR.

Le tableau I indique la valeur des doses létales 50 % pour les protons de 3 GeV et celles correspondant aux γ du cobalt 60. Il indique de plus que la linéarité des régressions, qui constituait une de nos hypothèses de travail, se trouve réalisée dans tous les cas.

La recherche de l'E.B.R., grâce au test de létalité, consiste à comparer les doses absorbées produisant un même effet (une mortalité 50 %) chez les individus irradiés.

Mais nous avons considéré l'importance de l'effet mortalité en fonction du temps écoulé depuis l'irradiation. Nous avons donc établi le rapport :

$$\frac{\text{Dose létale } \gamma}{\text{Dose létale } \times \text{ protons}} = \alpha$$

en fonction du pourcentage α de létalité tous les 5 jours jusqu'à 30 jours.

La transformation en « probit » ayant fait apparaître un parallélisme des courbes de létalité en fonction de la dose à un temps donné, α est constant et il existe une égalité des variances.

Le tableau II montre qu'il a été possible de déterminer la valeur E.B.R. sous hypothèse de parallélisme et d'indiquer la valeur des écarts-types. Les valeurs de l'E.B.R., légèrement variables en fonction du temps, restent à partir du 10^e jour légèrement inférieures à l'unité (fig. 1).

IV. ÉTUDE DE LA RESTAURATION

4.1. GÉNÉRALITÉS

Après que KINGERY [20] ait émis, dès 1920, l'hypothèse d'un recouvrement en radiothérapie, MACCOMB et QUIMBY [19], en 1936, administrent une dose de

TABLEAU I
Doses létales 50 %, sous hypothèse de linéarité, après irradiation unique

Jours après l'irradiation	Protons						Gamma					
	Log normalité			Pente			Log normalité			Pente		
	χ^2	DDL	rejet 5 %	valeur	σ	con-fiance	min	valeur	max	rejet 5 %	valeur	σ
5	3,18	3	non	3,7	3,6	7,1	662	1 934	1 739	4,19	6,2	2
10	5,19	3	non	11,1	1,9	3,8	708	759	23	2,16	5,9	1,9
15	1,30	3	non	15,5	2,5	4,9	579	616	17	1,72	8,3	2,7
20	0,55	3	non	13	2,5	4,9	507	559	21	2,19	8,3	2,7
25	0,89	3	non	13	2,6	5	499	552	21	2,19	8,3	2,7
30	0,89	3	non	13	2,6	5	499	552	21	1,26	8,2	2,8

TABLEAU II
Détermination de l'E.B.R. sous hypothèse de parallélisme.

Jours après l'irradiation	Log normalité totale			Linéarité			Homogénéité			Efficacité biologique relative		
	χ^2	DDL	rejet 5 %	χ^2/χ^2_h	DDL r/h	DDL r/h	χ^2	DDL	rejet 5 %	min	valeur	max
5	7,7	6	non	0,27	1	6	0,34	1	non	0,27	0,65	0,86
10	7,3	6	non	3,04	1	6	3,6	1	non	0,72	0,85	0,97
15	3,4	6	non	5,60	1	6	3,2	1	non	0,78	0,89	0,99
20	2,9	6	non	3,26	1	6	1,6	1	non	0,85	0,96	1,08
25		6	non	3,03	1	6	1,6	1	non	0,86	0,98	1,10
30		6	non	4	1	6	1,6	1	non	0,84	0,96	1,09

conditionnement suivie, après un certain laps de temps, d'une nouvelle irradiation destinée à établir la grandeur du recouvrement sur la peau humaine.

Cette méthode d'irradiation fractionnée est utilisée, en 1946, pour apprécier les effets de l'irradiation totale par HAGEN et SIMMONS [21] par le critère de la DL 50/30 jours.

BLAIR [22] émet ensuite l'hypothèse que le dommage dû aux radiations se développe proportionnellement à la dose et se répare spontanément à un taux proportionnel à cette quantité, sauf pour une fraction de dommage qui est irréparable et proportionnelle à la dose reçue.

HAGEN et SIMMONS, BLAIR, DAVIDSON [21], [22], [23] proposent successivement des modèles de restauration exponentiels et d'assez nombreuses expérimentations animales montrent que de nombreux facteurs (l'espèce, voire la souche, l'âge au moment de l'irradiation, l'importance de la dose de conditionnement, le débit de dose), sont capables de modifier le taux de restauration.

Des études de plus en plus précises, soit immédiatement après l'administration de la dose de conditionnement [24], [25], soit pendant des périodes plus longues [26] mettent en évidence des perturbations de la cinétique de la restauration dont les modèles exponentiels ne rendent pas compte.

Il apparaît donc que la restauration de l'organisme ne peut être directement déduite de la cinétique de la restauration cellulaire décrite par ELKIND et SUTTON [27] sur des cultures de tissu. Le jeu des mécanismes biochimiques et physiologiques au sein de l'organisme influe sur la multiplication cellulaire et des oscillations du taux de restauration se produisent.

4.2. RÉALISATION DE LA TECHNIQUE ET RÉSULTATS OBTENUS

L'efficacité biologique relative, pour le test de létalité, des protons de 3 GeV étant proche de l'unité, il est naturel d'envisager d'étudier parallèlement la radio-restauration consécutive aux irradiations par les protons et les γ du cobalt 60.

La limitation des temps accordés à l'irradiation biologique auprès des grands accélérateurs ne permet pas d'envisager une étude systématique de la restauration. Il est donc nécessaire d'effectuer un choix des conditions expérimentales.

TABLEAU III
Modalité d'application de la technique de la dose fractionnée.

	protons	gamma	Type d'irradiation
	jours	jours	
t_0	0	0	Dose de conditionnement
t_1	5	5	Détermination de la DL 50/30
t_2	20	20	—
t_3	63	72	—
t_4	166	187	—

La dose de conditionnement est appliquée à l'âge de 3 mois (temps t_0) pour un motif déjà précisé : période du maximum de radiosensibilité suivie d'une

TABLEAU IV
Doses létales 50 % en dose unique et en secondes irradiations après dose de conditionnement de 350 rads.

Jours après l'irradiation pour la DL 50	t_0					t_1					t_2					t_3					t_4				
	p		γ			p		γ			p		γ			p		γ			p		γ		
	DL	σ	DL	σ	γ	DL	σ	DL	σ	γ	DL	σ	DL	σ	γ	DL	σ	DL	σ	γ	DL	σ	DL	σ	γ
	50		50			50		50			50		50			50		50			50		50		
10	708	23	585	44	622	128	507	46	542	92	679	97	840	555	52	606	23	903	120						
15	616	17	523	37	485	107	426	26	325	51	421	25	629	42	491	30	580	32	787	115					
20	559	21	510	39	407	79	418	25	398	40	502	22	568	42	464	32	580	32	684	59					
25	552	21	510	39	419	71	410	23	322	62	408	27	568	42	458	32	563	39	502	50					
30	552	21	501	41	419	71	410	23	321	63	401	26	544	39	436	35	515	63	639	48					

décroissance très progressive de celle-ci avec le vieillissement des sujets. La valeur de cette dose, 350 rads, représente les deux tiers de la dose létale 50 %/30 jours constatée pour les deux rayonnements. En choisissant une valeur unique, nous évitons des perturbations de la restauration liée à la grandeur de la dose de conditionnement.

Les moments choisis pour évaluer le taux de restauration correspondent à des périodes marquantes signalées par les études cinétiques effectuées avec les photons γ sur les rongeurs. Mais nous avons également cherché à faire des évaluations après des temps suffisamment longs. Le tableau III indique les temps d'exploration : une parfaite coïncidence n'a pu être obtenue en t_3 et t_4 , mais les différences sont de faible importance relativement au temps écoulé depuis t_0 . La dose de conditionnement a entraîné, entre le temps t_0 et le temps où est effectué la détermination de la DL 50 exploratrice, l'élimination de quelques sujets, sans doute particulièrement radiosensibles. Ils n'entrent pas en compte pour la détermination de la DL 50/30 qui est effectuée sur les animaux survivant au temps t_x et selon les mêmes méthodes d'analyse statistique que précédemment.

L'ensemble des résultats déterminés aux différents temps explorés après l'administration de la dose de conditionnement sont comparés pour les protons et les photons sur les tableaux IV et V.

TABLEAU V

Intervalles de temps	Taux de restauration en rad/jour	
	p	γ
t_5-t_0	+ 43,4	+ 51,8
$t_{20}-t_5$	— 6,5	— 0,6
$t_{63}-t_5$	+ 5,2	
$t_{72}-t_5$		+ 0,7
$t_{166}-t_{63}$	— 0,13	
$t_{187}-t_{72}$		+ 1,7

La fraction de dose résiduelle exprimée en pourcentage de la dose de conditionnement administrée est représentée sur la figure 2 en fonction du temps. Les valeurs inférieures à 0 expriment l'existence d'une radiorésistance.

Nous avons également calculé les taux de restauration moyens journaliers au cours des différents intervalles de temps — tableau VI — lorsque les valeurs sont négatives, elles indiquent une phase de non recouvrement.

Les résultats, présentés sous ces différentes formes, permettent de constater :

- pour l'irradiation aux photons γ , la restauration est rapide au cours des cinq premiers jours; après un léger fléchissement vers le 20^e jour, la restauration ne cesse de croître pour atteindre, au 187^e jour, un taux qui traduit une hyperrésistance représentant 40 % de la dose de conditionnement;
- pour l'irradiation aux protons de 3 GeV, une restauration initiale rapide est suivie d'un fléchissement au 20^e jour. Elle se maintient ensuite à un taux élevé sans qu'une radio-résistance apparaisse.

FIG. 2. — Pourcentage de dose correspondant au dommage résiduel par rapport à la dose de conditionnement de 350 rads.

Il conviendrait d'apporter une certaine correction aux valeurs obtenues pour tenir compte du léger accroissement de la radiorésistance des sujets avec l'âge. Nous n'en connaissons malheureusement pas la valeur pour la souche utilisée.

Nos observations, à quatre époques différentes : 5 jours, 20 jours, 2 mois, 6 mois, pour n'être que des sondages montrent cependant que la restauration ne se fait pas selon un modèle exponentiel, mais subit des fluctuations en fonction du temps.

La restauration, consécutive à une irradiation aux protons de 3 GeV est légèrement moins marquée qu'après une irradiation aux photons γ du cobalt 60.

V. DISCUSSION

5.1. E.B.R. DES PROTONS DE 3 GeV

L'E.B.R. constatée de 0,96 pour les protons de 3 GeV à partir du test de létalité 50 %/30 jours sur le rat est très voisine de celle, observée dans des conditions expérimentales semblables (mode d'exposition individuelle, même souche, même sexe, même âge) avec les protons de 592 MeV, qui était de 0,98.

Nos études antérieures nous font insister sur les conditions comparables d'exposition individuelle dans l'air. Dans ce cas, l'augmentation de la dose au sein de l'animal consécutive au développement de la cascade ne correspond qu'à la masse, relativement faible, d'un rat placé dans le faisceau dans le sens longitudinal et les rayonnements secondaires produits par les interactions nucléaires dans la cage d'exposition et dans l'animal ne développent pas totalement leurs effets au sein de l'animal.

Cette E.B.R. sur une espèce d'un si faible volume ne peut être extrapolée à l'homme. Nous avons démontré [2], avec les protons des deux énergies citées, par des artifices de mode d'exposition, que l'E.B.R. est plus élevée lorsque le volume rencontré s'accroît. KINNEY et coll. [35] l'ont également montré par le calcul en analysant les effets produits sur des fantômes ayant une épaisseur correspondant à un individu pour les protons de toutes énergies jusqu'à un maximum de 2 GeV.

5.2. RESTAURATION

Si on admet un processus de restauration exponentiel, nos résultats sont assez concordants avec ceux de KOHN-KALMAN [28] et HAGEN-SIMMONS [21] sur le rat irradié aux rayons X. Sur des souches différentes, avec des doses de conditionnement de 55 à 50 % de la DL 50/30 contre 70 % dans notre expérience, et une évaluation de la restauration au 21^e jour, les périodes de recouvrement trouvées étaient de 4,9 et 8,5 jours : notre période serait de 11 jours sur ce même modèle alors que si nous établissions la période à partir du contrôle au 5^e jour, elle serait de 2,5 jours. La cinétique observée n'est donc pas représentée correctement par ce modèle exponentiel. MOLE [29] et STORER [30] ne l'observent que pendant les premières heures; il est suivi d'un arrêt ou même d'un renversement du processus dans les jours qui suivent. MELVILLE et Coll. [31] notent aussi une perturbation au 5^e jour après l'irradiation.

Pour des observations faites sur des périodes supérieures, la non-conformité des résultats au modèle est également signalée. HAGEN et SIMMONS [21] trouvent sur le rat un effet résiduel à 6 semaines plus élevé que celui prédit par le taux de recouvrement établi à 21 jours. HAGEN et SACHER [32] ne trouvent aucun effet résiduel significatif sur le lapin après 100 jours et plus. CRONKITE et coll. [33] observent un « surrecouvrement », c'est-à-dire une radio-résistance. Plus récemment, NACHTWEY, AINSWORTH, LEONG [26] observent sur le porc un recouvrement de 51 % au 3^e jour, de 65 % au 7^e jour; la radio-résistance apparaît au 20^e jour où la DL 50 est de 164 % par rapport à la DL 50 résultant d'une dose unique. Au 61^e et 107^e jours, la radio-résistance est encore évidente.

Les fluctuations que nous avons observées avec les photons γ viennent compléter les données précédentes et démontrent la nécessité d'étudier la restauration sur de longues périodes. Pour expliquer les fluctuations constatées, il conviendrait de mieux connaître la cinétique des restaurations cellulaires, notamment des lignées réticulo-histocytaires, ainsi que les mécanismes de régulation neuro-endocriniens qui les contrôlent.

La restauration consécutive à une irradiation aux protons ne semble avoir été étudiée jusqu'ici que par DALRYMPLE et coll. [34] : il s'agit de protons de 55 MeV. La dose de conditionnement sur la souris est de 470 rads, contre 350 rads pour les photons γ de référence. Les temps explorés — 0, 1, 2, 4, 8 jours — le sont par une recherche de la DL 50/30 uniquement avec les γ du cobalt, quelle que soit la dose de conditionnement aux protons ou aux γ . Les résultats sont présentés sous l'optique de la restauration à caractère exponentiel : période de $4,85 \pm 0,85$ jour pour les protons contre $2,02 \pm 0,45$ pour les γ . Les points expérimentaux présentent pourtant des fluctuations manifestes et une radio-résistance apparaît au 8^e jour avec le rayonnement γ .

Nous ne pensons pas qu'une comparaison soit possible avec nos résultats car l'exploration est trop brève dans le temps et la dose de conditionnement différente de 40 %. Enfin, les transferts d'énergie dus aux protons de 55 MeV et 3 GeV ne sont pas exactement de même nature.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier MM. BAZIN et BERTIN pour leur aide dans l'analyse statistique et MM. BROCHEN, DESAIVRE, PAGÈS, QUECHON pour leur contribution à la préparation matérielle de l'expérimentation.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] LEGEAY G. et BAARLI J. Efficacité biologique relative des protons de 592 MeV. Analyse de l'effet biologique dû aux rayonnements secondaires. Rapport CEA 3447.
- [2] LEGEAY G., TARDY-JOUBERT Ph. et de BOTTON N. Efficacité biologique relative des protons de 3 GeV sur la souris. Analyse de l'influence des rayonnements secondaires, Congrès Health. Physics. 27 Juin - 1^{er} Juillet 1966, Houston. Rapport CEA TP n° 4351, 1966.
- [3] HAHN E.N. Rapport UR 631, 1963.
- [4] Rapport du Comité Scientifique des Nations Unies pour l'étude des radiations ionisantes. 17^e session. Supplément n° 16 (A/5216), p. 135. New York, Nations Unies, 1962.

- [5] de KERVILER H. *Radioprotection*, vol. 3, n° 1, 1968, Dunod.
- [6] JOFFRE H. et BETCHEN G. Brevet Français n° 1.360.381 du 29 Mars 1963.
- [7] de KERVILER H., PAGES L. et TARDY-JOUBERT Ph. Rapport CEA 2833, 1965.
- [8] BERGER SELTZER. NASA SP 3036.
- [9] BERGER SELTZER, NASA NRC 1133.
- [10] National Bureau of Standards - Handbook 85, 1964.
- [11] BAKKER C.J. et SEGRÈ E. *Phys. Rev.*, 1951, 81, 489.
- [12] GERTHSEN C. *Ann. d. Physik*, 1930, 5, 657.
- [13] JENTSCHKE V.W. et WIENINGER L. *Zeit. f. Tech. Phys.*, 1940, 21, 276.
- [14] LARSON H.V., cité dans [11].
- [15] MYERS I.T. The measurements of the electron energy required to produce an ion pair in various gases. HWSA 2146, 1958.
- [16] SKLAVENITIS L. Rapport CEA R 3376.
- [17] PUIG J.R., LAIZIER J., LORIN M. et LAROCHE R. « Panurge », irradiateur panoramique au cobalt 60. Rapport CEA 3302.
- [18] FINNEY J.D. *Probit analysis*. Cambridge University pers., 1952, ch. V.
- [19] MACCOMB W.S. et QUIMBY E.H. *Radiology*, 27, 196, 1936.
- [20] KINGERY L.B. *Sich. Deum-Sy*, 1, 423, 1920.
- [21] HEGEN C.W. et SIMMONS F.L. Manhattan District Report CH 3815, Chicago, 1947.
- [22] BLAIR H.A. Rapport UR 206 et 207, 1952.
- [23] DAVIDSON A.O. ORO. T. 1956, 357.
- [24] KALMAN R.F. et SILINI G. *Rad. Res.* 22.622, 1967.
- [25] CORP J.M. et MOLE R.H. *Int. J. Rad. Biol.*, 1966, 11, 69-86.
- [26] NACHTWEY D.S., AINSWORTH E.J. et LEONG G.F. *Rad. Res.*, 1967, 31, 353-367.
- [27] ELKIND M. et SUTTON H. *Rad. Res.*, 1960, 13, 556.
- [28] KOHN H.I. et KALLMAN R.F. *Rad. Res.*, 1967, 7, 85.
- [29] MOLE R.H. *Brit. J. Radiol.*, 29, 563, 1956.
- [30] STORER. AEC Conference on the shorter term biological hazards of a fallout Field, Edit. par G. Dunning, Washington, 1958.
- [31] MELVILLE G.S., CONTE F.S., SLATER M. et UPTON A.C. *Brit. J. Radiol.*, 30, 196, 1957.
- [32] HEGEN C.N. et SACHET C.A. Report MDD C-1252, Chicago, 1946.
- [33] CRONKITE E.P., SIPE C.R., ELTHOTZ D.L., CHAPMAN W.H. et CHAMBERS, F.N. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 73, 184, 1950.
- [34] DALRYMPLE G.V., LINDSAY I.R., MITCHELL J.C., HALL J.D. et MORGAN I.L. *Rad. Res.*, 28, 465-470, 1966.
- [35] KINNEY W.E. et ZERBY C.D. Rapport ORNL-8802, 1966.